ITEM 259 : PROTÉINURIE - SYNDROME NÉPHROTIQUE

PROTÉINURIE

PHYSIOPATH

- **Protéinurie physiologique** = **100 à 150 mg/j** (< 0,2 g/jour) pour 10 à 15 kg/j de protéines passant par le système rénal.
- **Paroi du capillaire glomérulaire** : s'oppose à la filtration de la majorité des protéines (notamment de l'albumine).
- **Tubule proximale** : réabsorption de la grande majorité des protéines filtrées en raison de leur faible poids moléculaire.
- **60 %** proviennent d'une **filtration des protéines du plasma** : **protéines de bas poids moléculaires** < 70 kDa principalement = **lysozyme, β2-microglobuline, chaînes légères κ et λ**, avec **albumine** en faibles quantités.
- **40 %** proviennent de la **sécrétion tubulaire d'uromoduline** (**protéine de Tamm-Horsfall**) **ou de l'urothélium (urokinase**).

ANALYSE QUANTITATIVE

Bandelette urinaire

= Méthode semi-quantitative = technique de dépistage : détecte la présence d'albumine > **50-100** mg/L.
- Détecte seulement l'albumine (et non les chaînes légères d'Ig ni les protéines de bas PM).
- Faux positif : urines alcalines (pH > 9), bandelettes mal conservées, contamination par un désinfectant : . Résultat normal ou non significatif : **aucune**, **traces** ou **1+** (< 0,3 g/L).
. Résultat anormal, à confirmer par un dosage pondéral : **2+** (≈ 1 g/L) ou **3+** (≈ 3 g/L).

Dosage pondéral de protéinurie

- **Protéinurie des 24 h** (en g/24 h) : N < **0,2 g/j**, valeur anormale si > **0,3 g/j.**
- **Rapport protéinurie/créatininurie** sur **échantillon urinaire** (préférentiellement sur urines du matin) : avec 1 g de créatininurie ≈ 10 mmol de créatininurie ≈ excrétion urinaire sur 24 h.
- Gêné par une **hématurie macroscopique** (= **1 à 2 g/j** de protéinurie) ou une **pyurie.**
- Le débit de protéinurie diminue souvent quand le DFG est < 50 mL/min.

Seuil	mg/24 h	mg/mmol de créatininurie	mg/g de créatininurie
Albuminurie normale	< 30	< 3	< 30
Microalbuminurie (A2)	**30 à 300**	3 à 30	30 à 300
Albuminurie (A3)	**> 300**	> 30	> 300
« Protéinurie clinique »	**> 500**	> 50	> 500

ANALYSE QUALITATIVE

Électrophorèse des protéines urinaires = Étude qualitative

- **Protéinurie glomérulaire** = majoritairement albumine (> 60 %).
- **Protéinurie tubulaire** (trouble de réabsorption tubulaire proximale) = protéinurie < 1 g/j avec ↗ lysozyme, β2-microglobuline et chaînes légères d'Ig et ↘ **albumine < 10-20 %** : isolée (rarement) dans un **syndrome de Fanconi** ou **autre tubulopathie** ou une **néphropathie tubulo-interstitielle**, ou accompagnée (masquée) par une protéinurie glomérulaire.
- **Protéinurie de surcharge** : dépassement des capacités de réabsorption tubulaire.

ET Taux élevé de production de protéines physiologiques : **chaînes légères κ et λ** → dysglobulinémie (Myélome, amylose, MGUS).

OU Libération de protéines absentes à l'état normal : **hémoglobine, myoglobine** (rhabdomyolyse).

Micro-albuminurie (ou albuminurie modérément augmentée ou A2)

= Dosage radio-immunologique : pathologique si excrétion urinaire d'albumine de 30 à 300 mg/j (ou 30 à 300 mg/g de créatininurie ou > 20 à 200 mg/L ou albumine/créatininurie = 3 à 30 mg/mmol).
- Diabétique (surtout type 1) : marqueur de **glomérulopathie diabétique débutante**, mesuré 1/an.
- Dans la population générale : **marqueur indépendant de risque cardiovasculaire élevé, notamment en cas d'hypertension. Elle témoigne d'une dysfonction endothéliale.**

SITUATION CLINIQUE

Protéinurie intermittente ou transitoire

= **Protéinurie < 1 g/24 h,** asymptomatique, transitoire.
- **Protéinurie orthostatique** (en **période pubertaire** (12-16 ans), longiligne, disparaît < 20 ans) : **bénigne**, disparition de la protéinurie en clinostatisme (après 2 h de décubitus dorsal ou la nuit) → Aucun examen complémentaire n'est préconisé une fois que le diagnostic est confirmé.
- **Protéinurie d'effort** : au décours d'un exercice physique intense et prolongé.
- Si pathologies : **fièvre élevée, infection urinaire, insuffisance ventriculaire droite**, **polyglobulie.**

Protéinurie permanente

- Bilan étiologique :
  - **Antécédents, PA**, **sédiment urinaire/ECBU**, **créatininémie**, **glycémie**, **iono sang**, **échographie rénale.**
  - + **Immunoélectrophorèse sérique et urinaire** > 45 ans (recherche de gammapathie).
  - ± **PBR** selon orientation.

- **Protéinurie abondante > 3 g/24 h ± syndrome néphrotique** = **glomérulaire : sélective** (lésion glomérulaire minime ou néphrose lipoïdique) ou **non sélective** (lésion visible en MO).
- **Protéinurie abondante sans syndrome néphrotique** : **protéinurie à chaîne légère d'Ig** ou **néphropathie glomérulaire d'installation très récente.**
- **Protéinurie moins abondante** : **glomérulaire, tubulaire, interstitielle** ou **vasculaire.**

SYNDROME NÉPHROTIQUE

- Syndrome néphrotique = définition strictement biologique :
  - **Protéinurie > 3 g/24 h** chez l'adulte ou **> 50 mg/kg/j ou 2 g/g** chez l'enfant.
  - ET **hypoalbuminémie < 30 g/L.**
- **Pur** si isolé : sans **hématurie** (microscopique), ni **hypertension artérielle**, ni **insuffisance rénale organique.**
- **Impur** si associé à ≥ 1 des symptômes.
- Circonstances de découverte : syndrome œdémateux/dépistage à titre systématique (médecine scolaire/du travail).

PHYSIOPATH

= **Trouble de la perméabilité capillaire glomérulaire** multifactoriel :
- **Anomalie de structure** de la membrane basale glomérulaire : **syndrome d'Alport.**
- **Perte des charges électronégatives** de la membrane basale glomérulaire : syndrome néphrotique à **lésions glomérulaires minimes (SNLGM).**
- **Dépôts de protéines dans les glomérules : Glomérulonéphrite extramembraneuse, amylose.**
- **Altération des podocytes : hyalinose segmentaire et focale.**
- **Altération de l'endothélium : microangiopathie thrombotique.**

- **Anomalie des cellules glomérulaires** : prolifération des cellules résidentes, mésangiales, endothéliales ou épithéliales pariétales, infiltration par des cellules circulantes (macrophages, PNN).

Protéinurie	= Essentiellement composée **d'albumine** ou de **protéines de poids moléculaire supérieur** (> 69 kDa). - Fuite urinaire d'albumine, dépassant les capacités de synthèse hépatique → **hypoalbuminémie.**
Œdèmes	- **Rétention sodée** dans les cellules principales du tube collecteur cortical. - **Déséquilibre de répartition du volume extracellulaire** : secteur interstitiel massivement augmenté, avec volume plasmatique normal ou légèrement augmenté, voire parfois diminué. - **Baisse de pression oncotique**, pouvant entraîner une hypovolémie efficace.

DG

C

Syndrome œdémateux

- **Œdèmes mous, blancs, indolores, prenant le godet.**
- Prédominant :
  - En **territoire déclive** : chevilles et jambes en position debout, lombes et dos en décubitus dorsal.
  - Dans les régions à pression extravasculaire faible : **périorbitaire** (surtout matinal).
- **Hypertension artérielle possible (Dépendant de la cause, et de la présence d'une IRA organique).**
- Plus ou moins progressif selon l'étiologie, parfois avec **oligurie** si installation rapide.
- **Prise de poids** : constante, permet de chiffre l'importance de rétention hydrosodée.
- L'absence de syndrome œdémateux n'écarte pas le diagnostic, surtout chez les patients suivant un régime sans sel ou traités par diurétiques.

TTT

- **Restriction sodée stricte < 2 à 4 g/jour** (soit 34-68 mEq de sodium).
- **Diurétique de l'anse** (furosémide ou bumétanide) à posologie croissante en 2-3 prises/j, adapté à la perte de poids (cible = **1 kg/**j), le volume d'urine et la natriurèse/24 h.
- Association d'autres diurétiques en cas de résistance, sous surveillance étroite (kaliémie et volémie) : . **Diurétique thiazidique.**
  . **Amiloride.**
- Réponse natriurétique progressive pour éviter une hypovolémie ou une thrombose.
- **Perfusion d'albumine :** réservée aux situations d'hypotensions symptomatiques.
- Les diurétiques sont à éviter chez l'enfant, car ils favorisent l'hypovolémie et l'état d'hypercoagulabilité (à réserver en cas d'œdèmes et/ou d'épanchements très importants ayant un retentissement clinique et après avis spécialisé).

- **Épanchement séreux transsudatif** possible : **ascite, pleurésie, péricardite**, jusqu'à l'**anasarque.**
- **Œdème pulmonaire** : exceptionnel en l'absence d'insuffisance cardiaque.
- **Hypovolémie** dans 1/3 des cas : **IRA fonctionnelle**, voire **collapsus.**

Bio

Urinaire	- **Protéinurie**, éventuellement détectée par BU, confirmée au laboratoire : **permanente, abondante (> 3 g/24 h).** - **EPU** : protéinurie sélective ou non. - **Analyse du sédiment urinaire** : recherche d'une **hématurie microscopique** ± de **cylindres hématiques.**
Sanguine	- **Hypoalbuminémie < 30 g/L.** - **EPS** : . ↗ **α2-globuline**, **β-globulines** et **fibrinogène.** . **Hypogammaglobulinémie.** - **EAL** : **hyperlipidémie** fréquente avec **hypercholestérolémie** et **hypertriglycéridémie.** - Associé à l'hypoprotidémie : ↗ **VS, fausse hypocalcémie.** - **Créatininémie** : variable selon la cause du syndrome néphrotique et l'association à une insuffisance rénale organique ou fonctionnelle.

DD

= Autres causes d'œdèmes généralisés sans protéinurie :
- Rétention sodée : **cirrhose, insuffisance cardiaque, péricardite constrictive.**
- Dans de rares cas, l'insuffisance cardiaque droite sévère ou la cirrhose peuvent être associées à une protéinurie.
- Autre cause d'hypoprotidémie (mécanisme d'œdème incertain) : **malabsorption, dénutrition…**

<table>
<tr><td rowspan="8">COMPLICATIONS AIGUËS</td><td rowspan="3">Insuffisance rénale</td><td colspan="2">- Insuffisance rénale fonctionnelle (natriurèse < 20 mmol/L) : discrète, banale à la phase initiale.
- Nécrose tubulaire aiguë (parfois avec oligo-anurie) : complication de certains syndromes néphrotiques de l'enfant ou du sujet âgé, sur hypovolémie sévère et prolongée.</td></tr>
<tr><td>Thrombose uni- ou bilatérale des veines rénales</td><td>= Notamment au cours des GEM ou de l'amylose.
- Douleur lombaire, hématurie macroscopique ± insuffisance rénale si bilatérale.
- Diagnostic à l'imagerie : doppler, TDM ou angio-IRM.
- Risque d'extension à la veine cave inférieure et d'embolie pulmonaire.</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td rowspan="3">Thrombose vasculaire</td><td colspan="2">= Hypercoagulabilité par perte urinaire de facteurs anticoagulants (antithrombine III, protéine S et C…) et synthèse accrue de facteurs pro-coagulants (facteur V, VIII, fibrinogène…)
- Thrombose vasculaire artérielle ou veineuse (le plus souvent), concernant tous les territoires.
- Volontiers à l'installation du syndrome néphrotique, plus fréquent chez l'adulte ou en cas de GEM.
- Cas particuliers : thrombose d'une ou des 2 veines rénales, thrombose du sinus veineux cérébral.</td></tr>
<tr><td>TTT curatif</td><td>- HNF ou HBPM puis relais par AVK (INR 2-3) : prolongé tant que le syndrome néphrotique persiste.
- Aspirine + héparine ou thrombectomie en cas de thrombose artérielle.
- Équilibration des AVK compliquée par l'hypoalbuminémie (↗ de la forme libre).</td></tr>
<tr><td>TTT préventif</td><td>- Éviter l'immobilisation prolongée, bas de contention.
- Éviter la déplétion hydrosodée brutale (cible d'une perte de < 1 à 2 kg/j chez l'adulte).
- Discuter la prescription d'anticoagulant en cas d'hypoalbuminémie profonde < 20 g/L et durable.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Complication infectieuse</td><td colspan="2">= Fuite d'Immunoglobulines et de complément, avec modification de l'immunité cellulaire → risque infectieux, notamment à bactérie encapsulée (pneumocoque, Haemophilus, Klebsiella).
- Infection : - Cutanée : érysipèle, cellulite (favorisée par un syndrome œdémateux majeur) voire sepsis grave : point d'entrée : érosions, points de ponction généralement.
- Péritonite primitive chez l'enfant : douleur abdominale aiguë fébrile, diagnostic posé sur la ponction d'ascite.</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td>- Vaccination antipneumococcique et antigrippale à discuter.
- Pas d'antibioprophylaxie.
- Contre-indication des vaccins vivants en cas de corticothérapie ou immunosuppresseurs.</td></tr>
<tr><td rowspan="8">COMPLICATION CHRONIQUE</td><td rowspan="2">Hyperlipidémie</td><td colspan="2">= Généralement de type mixte IIb par ↗ de production de lipoprotéines hépatiques (VLDL et LDL) et ↘ de leur catabolisme.
- Hypercholestérolémie parfois très importante (> 10 mmol/L), athérogène (↗ LDLc), directement corrélée à l'importance de la protéinurie → augmente le risque cardiovasculaire.</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td>= En cas de syndrome néphrotique durable > 6 mois et résistant au traitement spécifique (hyalinose segmentaire et focale, glomérulopathie extramembraneuse).
- Statine : . Posologie progressivement croissante.
. Sous contrôle des CPK (risque accru de rhabdomyolyse).</td></tr>
<tr><td>HTA</td><td colspan="2">= Très fréquente au cours des glomérulonéphrites chroniques.
- Objectif : Pression artérielle < 130/80 mmHg.
- TTT : IEC ou ARA2 en 1re intention, puis diurétique thiazidique.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Insuffisance rénale chronique</td><td colspan="2">= Risque lié au type de glomérulopathie, à un effet néphrotoxique direct sur l'épithélium tubulaire d'une protéinurie prolongée (favorise la fibrose interstitielle) et à l'hypertension artérielle non contrôlée.</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td>= Néphroprotecteur non spécifique : objectifs = PA < 130/80 mmHg et protéinurie < 0,5 g/24 h.
- Régime contrôlé en sel < 6 g/jour.
- Bloqueur du SRA = IEC ou ARA2 : à introduire après la phase aiguë, uniquement en cas de syndrome néphrotique durable (ne répondant pas rapidement à un traitement).</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Dénutrition</td><td colspan="2">= Dénutrition par fuite protidique et carence azotée : fréquente, aggravé par la corticothérapie.
- Atrophie musculaire : souvent observée à la disparition des œdèmes.
- Ostéoporose.
- Chez l'enfant : retard de croissance (principalement imputable à la corticothérapie).</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td>- Régime normoprotidique suffisant = 1 à 1,5 g/kg/j.
- Lors du pic pubertaire : discuter la substitution des corticoïdes par immunosuppresseur.</td></tr>
<tr><td>Autres anomalies métaboliques</td><td colspan="2">- Augmentation de la fraction libre plasmatique des médicaments liés à l'albumine (AVK, AINS, statines) : risque de surdosage et d'effet toxique.
- ↘ Métaux éléments : carence en fer, en cuivre, en zinc.
- ↘ Protéines porteuses : . Céruléoplasmine, transferrine.
. Vitamine D binding protein : carence en vitamine D.
. Thyroxin binding globulin : hypothyroïdie.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="5">BILAN ETIOLOGIQUE</td><td>C</td><td colspan="4">- Début :
• Brutal (quelques heures/jours) : lésions glomérulaires minimes, glomérulonéphrite proliférative.
• Progressif (sur plusieurs semaines) = dépôts sans prolifération cellulaire : diabète, glomérulonéphrite extramembraneuse, amylose.
- Épisodes allergiques précédant le syndrome : fréquent dans les néphroses idiopathiques.
- Épisodes infectieux :
• > 3 semaines : glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse.
• Contemporain : maladie de Berger.
- Antécédents personnels : diabète, drépanocytose, surdité, VHB, VHC, contage VIH, fièvre méditerranéenne familiale.
- Antécédents familiaux de néphropathie : syndrome d'Alport, protéinurie/syndrome néphrotique familial.
- Usage antérieur de médicaments : AINS, sels d'or, D-pénicillamine, lithium, anti-VEGF.</td></tr>
<tr><td>Bio</td><td colspan="4">- Bilan systématique : glycémie à jeun, fractions C3 et C4 du complément, AAN, sérologie VHB et VHC.
+ Chez le sujet > 45 ans : immunoélectrophorèse sanguine et urinaire.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">PC</td><td colspan="4">- Échographie rénale : recherche d'uropathie malformative.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ponction-biopsie rénale</td><td colspan="2">= Indication systématique, sauf si :
- Enfant de 1 à 10 ans, syndrome néphrotique pur, sans signes extra-rénaux : syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (SNLGM) par argument de fréquence.
- Diabétique avec rétinopathie diabétique et syndrome néphrotique pur, sans hématurie glomérulopathie diabétique par argument de fréquence.
- Suspicion d'amylose confirmée à la BGSA.
- Glomérulopathie héréditaire déjà identifiée dans la famille, seulement si aucun traitement spécifique n'est à proposer.
- À discuter en cas de dangerosité de la biopsie : rein unique, trouble de l'hémostase…
- Syndrome néphrotique impur : PBR systématique.</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td rowspan="5">ÉTIOLOGIES</td><td rowspan="2">Glomérulo-néphrite primitive</td><td>Syndrome néphrotique pur</td><td colspan="2">- Syndrome néphrotique idiopathique (ou primitif) :
• Lésions glomérulaires minimes = néphrose : cause majoritaire chez l'enfant.
• Hyalinose segmentaire et focale.
- Glomérulopathie extramembraneuse primitive : cause majoritaire chez l'adulte.</td></tr>
<tr><td>Syndrome néphrotique impur</td><td colspan="2">- Glomérulonéphrite membrano-proliférative.
- Néphropathie à IgA.
- Glomérulonéphrite extramembraneuse.
- Glomérulonéphrite endocapillaire ou endo-extra-capillaire.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Syndrome néphrotique secondaire</td><td>Syndrome néphrotique pur</td><td colspan="2">- Diabète.
- Amylose AL primitive ou au cours d'un myélome.
- Amylose AA secondaire à une maladie inflammatoire chronique.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Syndrome néphrotique impur</td><td>Maladie systémique</td><td>- Diabète.
- Lupus érythémateux disséminé.
- Vascularite nécrosante (rare).
- Purpura rhumatoïde.
- Cryoglobulinémie.</td></tr>
<tr><td>Infection</td><td>- Infection VHB ou VHC.
- Infection VIH.
- Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse : streptocoque, pneumocoque.
- Infection d'un shunt atrio-ventriculaire.
- Autres : paludisme, syphilis, bilharziose.</td></tr>
<tr><td>Cancer</td><td>- Tumeur solide : cancer bronchique…
- Hémopathie : myélome multiple, lymphome non hodgkinien.
- Gammapathie monoclonale isolée.
- Cryoglobulinémie.</td></tr>
<tr><td>Médicament</td><td>- AINS.
- Lithium.
- Anti-VEGF.
- D-pénicillamine.</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>Autres</td><td>- Pré-éclampsie.</td></tr>
</table>